Travail du Service de M. le Docteur Louis Martin (Hôpital de l'Institut Pasteur)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 378

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel NOURY

Né le 28 septembre 1898 à Saint-Malo (Ille-et-Vilaine)
Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Contribution à l'étude

des

VACCINATIONS ASSOCIÉES

Essais de Vaccination par le Mélange

Anatoxine diphtérique, Vaccin T. A. B.

Président : M. NOBÉCOURT, *professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1928

Travail du Service de M. le Docteur Louis Martin (Hôpital de l'Institut Pasteur)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel NOURY

Né le 28 septembre 1898 à Saint-Malo (Ille-et-Vilaine)
Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Contribution à l'étude

des

VACCINATIONS ASSOCIÉES

Essais de Vaccination par le Mélange

Anatoxine diphtérique, Vaccin T. A. B.

Président : M. NOBÉCOURT, *professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1928

LE DOYEN. . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie etmatière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
ABRAMI . . .	Pathologie medicale.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ. . . .	Pathologie chirurgicale
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHABROL . .	Pathologie médicale.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON. . .	Physique.
DONZELOT . .	Pathologie médicale.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expériment[le]
GATELLIER .	Pathologie chirurgicale.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.

MM.	
HUTINEL. . .	Pathologie médicale.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX. . .	Anatomie pathologique.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale
METZGER . .	Obstétrique.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
QUÉNU. . . .	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils. .	Physiologie.
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VELTER. . . .	Ophtalmologie
VERNE. . . .	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. .	Parasitologie.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
GOUGEROT	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.	
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LERI	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

M. LE DOCTEUR M. NOURY

Officier de la Légion d'honneur

Qui fut mon premier maître.

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Docteur E. ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Institut.

À Monsieur le Docteur Louis MARTIN

Sous-directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

A Monsieur le Docteur Albert CALMETTE

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Institut
Membre de l'Académie de Médecine
Grand-Croix de la Légion d'honneur

A Monsieur le Professeur NOBÉCOURT

Professeur de Clinique Médicale des Enfants
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE RENNES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage

Monsieur le Docteur RÉNON (*in memoriam*).
Monsieur le Docteur LAUNAY.
Monsieur le Docteur CLAISSE.

Externat

Monsieur le Professeur Pierre DUVAL.
Monsieur le Docteur MOUCHET.
Monsieur le Professeur Agrégé OKINCZYC.
Monsieur le Docteur CAUSSADE.
Monsieur le Docteur DE MASSARY.
Monsieur le Docteur Jules RENAULT.
Monsieur le Professeur BRINDEAU.
Monsieur le Docteur FOURNIER.
Monsieur le Professeur Agrégé METZGER.

A Monsieur le Docteur VEILLON

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Officier de la Légion d'Honneur

Hommage de respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur DARRÉ

Médecin de l'Hôpital de la Charité
Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

En témoignage de toute ma gratitude et de mon respectueux attachement.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

MM. les Docteurs : DARRÉ, VEILLON, Abbé MAUMUS, LOISEAU, A. T. SALIMBENI, DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, Etienne ROUX.

A Monsieur Edmond TENDRON

Chef de service à l'Institut Pasteur

Contribution à l'étude

des

VACCINATIONS ASSOCIÉES

Essais de Vaccination par le Mélange
Anatoxine diphtérique, Vaccin T. A. B.

INTRODUCTION

Par leur fréquence et leur gravité, la fièvre typhoïde et la diphtérie demeurent au premier plan des préoccupations médicales et les dangers auxquels elles exposent les individus et les collectivités restent encore très grands.

La morbidité et la mortalité qu'elles entraînent ont certes diminué dans d'importantes proportions, depuis l'emploi de la vaccination anti-typhoïdique et de la sérothérapie antidiphtérique, mais atteignent cependant des taux sensiblement élevés, la mortalité se maintenant en dehors des épidémies en France aux environs de 2.000 décès annuels pour la fièvre typhoïde et près de 2.500 décès pour la diphtérie.

On conçoit donc combien il devient nécessaire de généraliser les procédés de vaccination qui, seuls, peuvent utilement assurer la prophylaxie de ces affections et qui dans ces dernières années ont donnés d'évidentes preuves de leur efficacité.

La vaccination antityphoïdique.

La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon.

La campagne du Maroc 1910-1914, la Guerre 1914-1918 ont prouvé l'utilité de la vaccination antityphoïdique. Depuis son emploi systématique dans l'armée française, comme l'a fait très justement remarquer H. Vincent, les cas de maladies typhoïdes (typhoïde et paratyphoïdes) observés sont près de 7 fois moins nombreux et les décès de 8 fois 1/2 plus rares. En pratique civile les statistiques de vaccination donnent des résultats aussi favorables. Ainsi à l'hôpital Pasteur, on a pu constater que les cas de fièvre typhoïde traités en ces dernières années restent aussi fréquents qu'autrefois chez les femmes et les adolescents non soumis à la vaccination, tandis que chez les hommes, ils sont en très nette diminution depuis la Guerre. Si l'on se rappelle que la vaccination antityphoïdique a été appliquée dans l'Armée, nous sommes en droit de penser que c'est à elle que nous devons la diminution de la morbidité masculine.

Cette prophylaxie spécifique a donc fait ses preuves. Il en est de même en ce qui concerne la vaccination antidiphtérique.

Entrée dans la pratique, à la suite des travaux de Behring, Park, Zingher, Sérota, Jules Renault et P.-P. Lévy, elle a fait un pas décisif le jour où Ramon, découvrant l'anatoxine, nous donna un procédé à la fois inoffensif et efficace d'immunisation

antidiphtérique de l'homme. Les essais tentés jusqu'à ce jour par Martin, Loiseau, Laffaille, Zoeller, Lereboullet, nous permettent de le considérer comme un procédé de choix.

Si l'enfant est appelé à bénéficier tout particulièrement de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine, il n'en est pas moins vrai qu'elle demeure aussi utile chez l'adulte. Elle se justifie avant tout chez les sujets qui ont un Schick positif, ne présentant donc aucune immunité vis-à-vis de la diphtérie surtout lorsqu'ils appartiennent à des collectivités particulièrement exposées à la contagion, les militaires récemment incorporés, les médecins, étudiants, infirmiers et infirmières des hôpitaux. Nous savons combien grande est chez eux la fréquence des maladies contagieuses, et en particulier de la fièvre typhoïde et de la diphtérie.

Aussi est-on en droit de conseiller les deux vaccinations antityphoïdique et antidiphtérique. Mais que se passe-t-il quand le médecin propose ces vaccinations ?

Le sujet hésite toujours devant le nombre relativement important des injections propres à chaque vaccin.

Peut-être craint-il les réactions locales ou générales que provoque parfois l'injection et qui nécessiteront un repos de plusieurs jours ? Peut-être, enfin, n'est-il pas assez informé de la gravité des deux affections ?

Aussi, sommes-nous amenés à nous demander s'il

n'existe pas un moyen qui permette de restreindre le nombre des injections de vaccin, et par le fait, de faciliter le mode de vaccination, tout en lui conservant sa valeur et son utilité préventives.

C'est le but que se propose la vaccination associée, mise en valeur par les récents travaux de Ramon et Zoeller, employant selon les cas, dans l'immunisation des jeunes soldats, les mélanges :

Anatoxine tétanique + anatoxine diphtérique.
Anatoxine tétanique + T. A. B. (vaccin antityphoïdique et anti-paratyphoïdique A et B).
Anatoxine diphtérique + T. A. B.

Les résultats publiés par ces auteurs furent tels que MM. Louis Martin, Loiseau et Laffaille, ne tardèrent pas à appliquer la vaccination associée, anatoxine diphtérique + T. A. B., à l'immunisation de jeunes infirmières particulièrement exposées de par leurs fonctions, aux infections typhoïdique et diphtérique.

Ce sont ces essais, auxquels il nous a été donné de participer, que nous allons rapporter avec les incidents et les résultats observés.

Nous tenons à remercier et à assurer de notre respectueuse reconnaissance, M. le Docteur Louis Martin, sous-Directeur de l'Institut Pasteur, qui, nous ayant accueilli dans son service de l'hôpital Pasteur, n'a jamais cessé de nous prodiguer ses conseils et enseignements cliniques, et nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance.

M. le Docteur Albert Calmette, sous-Directeur de l'Institut Pasteur, depuis de longues années, s'est toujours intéressé à nous avec une affectueuse sollicitude. Qu'il trouve ici l'expression de notre très respectueuse gratitude et de notre fidèle attachement.

Nous remercions M. le Docteur Loiseau, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur, des précieux conseils qu'il nous a toujours prodigués au Laboratoire de la diphtérie.

Qu'il nous soit aussi permis de remercier notre ami M. le Docteur Albert Laffaille, de l'aide qu'il nous a prêté dans l'établissement de ce travail.

HISTORIQUE

I. — La Vaccination antityphoïdique.

Les importantes recherches du Professeur Widal resteront toujours à la base de la vaccination antityphoïdique.

En 1888, s'appuyant sur les travaux de MM. Roux et Chamberland (décembre 1887), sur *L'Immunité contre la septicémie, conférée par des substances solubles* : Widal et Chantemesse eurent l'idée d'étudier le rôle des substances solubles produites par le bacille typhique et séparées du virus vivant.

Ils constatèrent qu'une dose de culture typhique qui tue invariablement des souris saines, ne tue pas le plus souvent les souris à qui on fait absorber préventivement des produits solubles non vivants élaborés par le bacille d'Eberth.

Reprenant, en 1892, leurs expériences non plus sur la souris, mais sur le lapin et le cobaye, ils constatent qu'en inoculant à ces animaux des cultures de bacilles typhiques, tuées par la chaleur, ceux-ci sont protégés, vaccinés, contre l'infection éberthienne.

Cette immunité spécifique ainsi établie, a-t-elle apporté dans l'organisme de l'animal immunisé, des

modifications humorales qui en peuvent être le témoin ?

Charrin et Roger, les premiers, avaient constaté en 1889 le développement en amas de bacilles pyocyaniques, dans le sérum pur d'animaux immunisés contre l'infection due à ce microbe.

En 1891, Metchnikoff fit des constatations analogues pour le Vibrio Metchnikovi et le pneumocoque, travaux qui furent confirmés en 1893 par Issaëff et Ivanoff.

Bordet, étudiant le « phénomène de Pfeiffer « démontra l'action immobilisante et agglomérante des sérums dilués, faisant ainsi entrevoir le mécanisme de l'immunité : lorsque l'on mélange, *in vitro*, une quantité de sérum préventif à une émulsion de vibrions, ceux-ci s'immobilisent et ne tardent pas à se réunir en amas flottants dans le liquide.

Bordet donne à ce phénomène le nom de « glabrification », pensant que cette réunion en amas était un phénomène actif propre au vibrion.

Peu de temps après, Gruber et Durham, opérant sur le bacille d'Eberth et le bacterium coli, arrivent aux mêmes constatations, et pour la première fois donnent au phénomène le nom d'agglutination.

Mais, si la réaction agglutinante était ainsi décelée, il n'en est pas moins vrai que ce furent les travaux de Widal et Sicard, qui permirent en 1896, d'éclairer le problème de l'immunité et de l'infection.

Le premier, Widal, eut l'idée de rechercher si le sérum des typhiques ne possédait pas la propriété d'agglutiner, en certaines proportions, *in vitro*, les bacilles d'Eberth, épars dans une culture. Les expériences confirmèrent sa conception et prouvèrent chaque fois nettement l'action agglutinante du sérum des typhiques, prélevé à divers moments de leur maladie, sur la culture en bouillon du bacille d'Eberth. Les bacilles qui normalement, sont mobiles, bien séparés les uns des autres ne tardent pas à se rapprocher et à se grouper. Ils s'agglutinent les uns aux autres formant des îlots séparés par des espaces vides.

Recherchant, par contre, si le sérum d'autres sujets bien portants ou malades d'une autre affection présentaient les mêmes propriétés agglutinantes vis-à-vis le bacille d'Eberth, Widal obtint des résultats négatifs.

Cette expérience devenait ainsi un élément de diagnostic, et ce fut le principe du séro-diagnostic de la fièvre thyphoïde, qui apporta une preuve éclatante de la spécificité du bacille d'Eberth.

Poursuivant ses recherches, Widal montre de nouveau, pour la première fois, que l'inoculation à un même animal, de plusieurs microbes, fait apparaître dans son organisme des anticorps spécifiques pour chacun d'eux. Il peut obtenir chez un même animal, un sérum agglutinant à la fois pour le bacille typhique et pour le vibrion cholérique. La superposition de double réaction est réalisée soit par injec-

tion simultanée d'un mélange de culture typhique et cholérique, soit par inoculations successives de cultures, l'inoculation de la 2e culture pouvant être faite alors même que le sérum de l'animal en expérience a déjà acquis la réaction agglutinante vis-à-vis de la première.

Au Congrès de Montpellier, l'année suivante, Widal pouvait prouver que chez un même animal, l'inoculation d'Eberth, de vibrion, de coli bacilles, pneumobacilles, de protéus, déterminait toujours la production d'agglutinines, propres à chacun de ces microbes. L'existence des associations microbiennes dans un même organisme était ainsi affirmée et il était établi que les divers anticorps spécifiques se développent dans cet organisme sans se contrarier, selon un mode qui leur est propre, l'agglutination permettant de les différencier les uns des autres.

Toutes ces recherches expérimentales d'abord chez l'animal, puis chez l'homme furent le point de départ des essais d'immunisation de l'homme.

Basée sur la conviction que les vaccins capables de préserver les animaux de laboratoire contre l'infection typhique, devaient en même temps être doués d'un pouvoir préventif contre la fièvre typhoïde humaine, et contrôlée d'autre part par l'étude des propriétés humorales des sujets vaccinés, prouvant leur immunité acquise contre cette affection (1),

1. La réaction d'agglutination, si elle n'est pas un critérium d'immunisation nous renseigne cependant sur les réactions de l'organisme à l'égard d'une infection ou d'un antigène déterminé.

la vaccination antityphoïdique allait être appliquée à l'homme.

C'est en 1896 que Pfeiffer et Kolle en Allemagne, tentèrent les premières vaccinations antityphoïdiques chez deux sujets qui s'offrirent pour ces premiers essais sur l'homme.

Immédiatement, après en Angleterre, Almroth Wright pratiqua sur une grande échelle, la vaccination par injections sous-cutanées de culture de bacilles typhiques tués par la chaleur.

Nombreux ensuite furent les auteurs qui ont étudié ou mis en pratique l'immunisation antityphique.

En France, les premiers essais furent réalisés par M. Chantemesse en 1899, injectant, lui aussi, des cultures typhiques, chauffées.

Les procédés proposés en vue de cette vaccination furent, par la suite, modifiés, variés.

Les premiers résultats pratiqués furent indiscutablement favorables, influençant heureusement la morbidité et la mortalité de la fièvre typhoïde.

Wright, publiant les premières statistiques pouvait constater que la morbidité, chez les hommes soumis au vaccin, était près de 3 fois moindre que chez les non vaccinés, et que la mortalité était près de 4 fois plus faible chez les vaccinés que chez les non vaccinés. La protection assurée par la vaccination n'était donc pas douteuse, mais cependant si sa valeur était reconnue, elle n'en demeurait pas moins incomplète, n'immunisant pas contre les infections paratyphoïdiques.

Dès 1896, Widal avait insisté sur le fait qu'il fallait séparer la fièvre typhoïde des infections paratyphoïdiques, et l'année suivante, en démontrant que l'inoculation simultanée, ou successive de divers microbes déterminait dans l'organisme de l'animal, des anticorps spécifiques pour chacun d'eux, il établissait le principe des vaccinations mixtes :

En 1902, Castellani confirmait cette opinion et était conduit en 1905, à employer des vaccins mixtes.

Dans les années suivantes, Commins et Comming, Kabeshima, Vincent, apportent d'intéressantes contributions à l'étude de cette nouvelle vaccination, mais néanmoins le problème reste obscur, et pendant la première année de la guerre, on n'emploie encore que le vaccin simple antiéberthien, vaccin incomplet.

Ce n'est qu'à partir de 1915, que le mode des vaccinations mixtes se précise grâce aux nouvelles recherches de Widal et A. T. Salimbeni.

Ayant fait usage de vaccins mixtes composés d'un mélange par parties égales de bacilles typhiques, et de bacilles paratyphiques A et B, mélange contenant un milliard de bacilles par centimètre cube, Widal étudie leur action sur des animaux de laboratoire — en l'espèce le lapin — et constate la présence dans leur sang, d'agglutinines et de sensibilisatrices spécifiques pour chacun de ces microbes, dans les mêmes proportions que si l'animal avait été vacciné contre chacun d'eux séparément.

Les vaccins mixtes conféraient ainsi une solide immunité contre les trois injections.

Appliquant alors cette nouvelle vaccination chez l'homme, Widal étudie le mode d'apparition, le développement des anticorps propres à chacun des microbes et constate que le sérum est doué pour chacun d'eux d'un fort pouvoir agglutinant.

Ce vaccin triple, marquant ainsi un progrès, puisqu'il protégeait du même coup contre les trois infections, Widal recommande son emploi, car il y a possibilité et avantages à pratiquer en même temps la dose totale de vaccin antiéberthien et en plus une dose égale de chacun des deux bacilles paratyphiques A et B, autrement dit les trois vaccinations préventives.

Si la Guerre, activant les recherches des auteurs, sur cette importante question, a ainsi montré la nécessité d'employer un vaccin mixte, elle a montré également l'intérêt qu'il y avait à restreindre le nombre des injections.

Widal et A. T. Salimbeni en 1917, peuvent augmenter le nombre des bacilles introduits dans l'organisme pour chaque injection. Aussi conseillent-ils l'emploi d'un vaccin, qu'ils préparent eux-mêmes à l'Institut Pasteur, et qui est une simple émulsion de bacilles stérilisés par la chaleur, dans de l'eau physiologique à 9 p. 1000, les bacilles typhiques et paratyphiques A étant chauffés à 56° et le paratyphique B à 57° pendant une heure. Sans l'aide d'aucun antiseptique, ce vaccin est concentré en sorte

que 3 cc. contiennent 10 milliards de germes. Injecté en deux fois aux doses successives de 1 cc. et de 2 cc. à sept jours d'intervalle, il détermine dans le sang des sujets, la production d'anticorps aussi nombreux que chez les sujets vaccinés par les quatre doses de vaccin T. A. B. chauffé ordinaire.

La même année, les deux auteurs affirment de nouveau que la vaccination à l'aide de ce vaccin chauffé renforcé doit être la règle et montrent qu'ils ont même essayé de vacciner avec une seule dose de 1 cc. 1/2 de ce vaccin, c'est-à-dire avec 5 milliards de germes, puis avec une autre dose également unique de 1 cc. 1/2 contenant cette fois 6 milliards de germes. Leurs essais sont encourageants, cette injection unique pouvant être employée sans inconvénients, mais cependant, le temps seul doit indiquer si la valeur et la durée de l'immunisation conférée en une seule injection seront suffisantes. Aussi les auteurs conseillent-ils de continuer pour le moment la vaccination en deux fois, qui demeure la vaccination de sécurité.

Depuis ces derniers travaux, le mode de vaccination n'a pas varié, et encore maintenant, a-t-on recours à cette dernière méthode des deux injections.

II. — La Vaccination antidiphtérique.

Tous les procédés d'immunisation antidiphtérique appliqués à l'homme sont basés sur l'emploi comme antigène de la toxine diphtérique neutralisée plus

ou moins complètement par l'antitoxine diphtérique (sérum antidiphtérique) ou atténuée par des agents physiques ou chimiques seuls ou associés.

1. *Mélanges toxine antitoxine.*

Ce sont les mélanges toxine antitoxine qui ont été les plus employés pour parvenir à réaliser cette immunisation. Eux seuls, jusqu'à ces dernières années, ont donné lieu à des essais de vaccination en grand.

Les premières tentatives importantes sur l'homme furent réalisées par Behring.

Behring en Allemagne, Park, Zingher et Sérota en Amérique, employèrent un mélange de toxine-antitoxine hyponeutralisé.

Julius, Blum, Beiber opérèrent avec des mélanges toxine-antitoxine exactement neutralisés.

Les essais de Jules Renault et P. P. Lévy en France portèrent sur un mélange toxine-antitoxine fortement hyperneutralisé. Avec ce mélange, d'une innocuité absolue, ne donnant pas de réactions ou des réactions minimes, ils obtinrent après trois injections de 80 à 90 % de sujets immunisés.

Les tentatives faites en Hollande par Görter et Ten Kokkel, Aldershoff, en Belgique par Henseval, en République Argentine par Bachmann et La Barrera, à Vienne par Löwenstein, dérivent toutes d'un de ces trois procédés : mélanges de toxine-antitoxine plus ou moins neutralisés.

Mais, tous ces procédés n'ont pu être universellement adoptés pour les raisons suivantes :

1° Les mélanges employés étaient souvent difficiles à préparer et la préparation de certains d'entre eux extemporanée ;

2° Existence indéniable d'accidents dus aux mélanges employés. Le complexe toxine-antitoxine pouvant en effet se dissocier et sauf, dans les cas de mélanges hyperneutralisés, devenir dangereux ;

3° Injections demandant la présence de techniciens rompus à la manipulation des mélanges ;

4° Pourcentage des vaccinés, insuffisant. Si les chiffres de 80 à 90 % de vaccinés obtenus en général peuvent paraître énormes, une proportion qui était, en moyenne dans ces essais de 20 % de sujets non immunisés, interdit l'emploi du mélange comme seul moyen prophylactique dans les milieux contaminés ;

5° Immunisation souvent longue à obtenir parfois 3, 4, 5, 6 mois et durée le plus souvent relativement courte de cette immunisation. Ces deux raisons surtout rendaient impossible la vaccination rapide d'un milieu contaminé.

Les procédés de vaccination par mélanges toxine-antitoxine ne s'adressaient donc pas à ces cas de tous les plus intéressants, puisque leur répercussion sociale peut être considérable.

2. *Toxines atténuées par des agents physiques ou chimiques seuls ou associés.*

Les tentatives d'immunisation faites avec des toxines atténuées sont les premières en date.

C'est Frankel, en 1890, qui immunisa le premier des animaux avec de la toxine diphtérique chauffée à 65 70°.

Behring fit une tentative dans le même sens avec le trichlorure d'iode.

Après les travaux de Roux et Vaillard, sur la toxine tétanique, Roux et Martin atténuèrent la toxine diphtérique destinée à l'immunisation des chevaux avec la liqueur de Gram.

L'atténuation de la toxine par le formol apparaît pour la première fois en 1907 avec Anderson. Il mettait une solution de formol de 3 à 5 % en contact pendant quelques heures avec la toxine et la rendait ainsi avirulente pour le cobaye.

C'est Lœwenstein en 1909 qui approcha peut-être le plus près du but. Il opérait sur la toxine tétanique qu'il traitait par le formol et la lumière diffuse. Il parvint ainsi après injection de 5 centimètres cubes de cette toxine atténuée à protéger le cobaye contre 50.000 doses mortelles de toxine tétanique. Les expériences sur la toxine diphtérique furent moins heureuses.

Le dernier essai de vaccin antidiphtérique par toxine modifiée est dû à Larson. Cet auteur emploie comme agent modificateur le ricinoléate de soude, mais il semble que l'atténuation obtenue puisse être réversible, d'où un gros risque à courir avec ce produit.

Mais les agents physiques ou chimiques n'atténuaient pas le seul pouvoir toxique ; mais aussi le

pouvoir immunisant des toxines soumises à leur action. En l'absence d'un contrôle précis, indiquant le moment où l'atténuation ayant détruit le pouvoir toxique commençait à atteindre le pouvoir immunisant, il devenait impossible d'employer ces toxines atténuées dans la vaccination humaine.

Ramon, appliquant la méthode de floculation à l'étude des toxines atténuées, allait pouvoir se rendre compte de l'action des agents physiques et chimiques sur le pouvoir antigène des toxines et bientôt nous donner l'anatoxine.

L'anatoxine de Ramon, rentre dans la catégorie des vaccins où la toxine diphtérique est atténuée ou rendue atoxique par des agents physiques ou chimiques seuls ou associés. Résultant de l'action mélangée du formol et de la chaleur sur la toxine diphtérique, elle constitue un produit nouveau, qui, selon la définition de Ramon, « possède toute la valeur floculante de la toxine diphtérique d'où il est issu, se montre d'une parfaite innocuité vis-à-vis des animaux d'expériences et est enfin capable d'engendrer l'immunité et la production d'antitoxine spécifique. »

Dès le début de ses expériences, Ramon tenta d'immuniser des cobayes. Il réussit pleinement.

Ayant ensuite injecté de l'anatoxine à des chevaux il constata qu'elle leur conférait rapidement un pouvoir antitoxique fort élevé.

Ces résultats obtenus par Ramon, chez le cobaye

et le cheval autorisaient l'emploi de l'anatoxine diphtérique chez l'homme.

C'est à l'hôpital Pasteur, sous la direction de M. le Docteur Louis Martin, que MM. Darré, Loiseau et Laffaille réalisèrent les premiers essais d'immunisation antidiphtérique.

Ils mirent en évidence l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum des vaccinés et la disparition de la réaction de Schick.

La vaccination fut alors généralisée, et M. le Docteur Louis Martin à l'Académie de Médecine le 24 avril 1924, rapportant les nombreux essais de vaccination réalisés par MM. Roubinovitch, Loiseau et Laffaille, chez l'enfant, par M. Zœller chez l'adulte, établit que l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine, pour produire une immunité durable, doit être faite par trois injections successives de 0 cc. 5, 1 cc. 1cc.,5, espacées chacune de 15 jours à trois semaines.

Lereboullet et Joannon, en France, Henseval et Nelis en Belgique, Zingher en Amérique, confirmèrent ces premiers travaux.

Un critérium d'ordre épidémiologique manquait, Zœller, le premier, puis MM. Martin, Loiseau, Laffaille prouvèrent la valeur de l'anatoxine en milieu contaminé.

La vaccination par l'anatoxine de Ramon est depuis pratiquée sur une grande échelle et tend de plus en plus à prendre la première place dans la prophylaxie de la diphtérie.

VACCINATION ASSOCIÉE

Nous venons de voir, combien la vaccination spécifique peut rendre de services dans la prophylaxie de la fièvre typhoïde et de la diphtérie. Les procédés d'immunisation préconisés à l'heure actuelle, ont fait leurs preuves. Mais, si devant les résultats obtenus on a pu rendre la vaccination antityphoïdique obligatoire dans l'Armée et l'Assistance Publique, il n'en est pas encore de même en ce qui concerne la vaccination antidiphtérique. Cependant, en ces derniers mois, devant la fréquence des cas de diphtérie atteignant dans les hôpitaux, le personnel hospitalier, s'est-on ému, en haut lieu de cet état de choses et le Conseil Supérieur d'Hygiène a récemment émis un vœu tendant à rendre la vaccination antidiphtérique obligatoire aux étudiants en médecine, infirmiers et infirmières des hôpitaux.

Il est de notion courante que la vaccination antidiphtérique, si elle ne donne lieu chez l'enfant que très rarement à des réactions locales ou générales, s'accompagne parfois chez l'adulte de réactions violentes, qui, sans rendre la vaccination impossible, peuvent cependant en retarder la généralisation.

Toutefois, hâtons-nous de dire que ces réactions n'atteignent qu'une proportion relativement faible de sujets soumis à la vaccination.

C'est ainsi que MM. Martin, Loiseau, Laffaille, vaccinant des adultes, notent des pourcentages de réactions de 30 à 40 %, les réactions fortes, c'est-à-dire celles qui produisent une température au-dessus de 39° et immobilisent le sujet pendant 48 heures, ne dépassant pas 5 à 6 %.

En aucun cas, ils n'ont noté des incidents graves, mettant la vie du sujet en danger.

Cependant, devant la plus grande fréquence de ces réactions liées à l'injection de l'anatoxine, devant le fait aussi que l'adulte se montre moins réceptif à la toxi-infection que le jeune enfant, cette vaccination ne doit se pratiquer que chez les seuls sujets présentant une réaction de Schick positive.

Si, chez ces sujets, la vaccination antidiphtérique s'impose, nous savons d'autre part que la vaccination antityphoïdique est rendue obligatoire dans les hôpitaux.

Les deux vaccinations pratiquées vont entraîner chacune un nombre important d'injections.

Est-il possible de les réduire ?

En un mot, peut-on pratiquer, simultanément en une seule séance les deux vaccinations ?

L'intérêt qu'il y aurait à associer en une seule séance des propriétés vaccinales n'échappe à personne.

Nous avons vu que Widal, le premier avait établi un vaccin mixte type, T. A. B. dans lequel les antigènes employés sont voisins quant à leur nature. Pendant la guerre il était d'usage de vacciner les soldats, partant en Orient avec un vaccin mixte : antityphique, T. A. B. et anticholérique qui donna d'excellents résultats.

Etait-il possible d'associer des antigènes aussi dissemblables qu'un vaccin antimicrobien et une anatoxine comme l'anatoxine diphtérique ?

Ramon et Zoeller, les premiers, nous apportèrent un ensemble de faits en faveur de cette opinion, nous permettant de penser, que désormais, tout au moins dans les milieux hospitaliers, la vaccination associée, T. A. B. + anatoxine diphtérique, méritait d'entrer dans la pratique. Les expériences préliminaires de Ramon et Zoeller ont démontré que toutes les fois qu'on employait la vaccination associée, la valeur antigène de chacun des éléments était conservée, et que, phénomène important dans la pratique, les réactions consécutives à l'injection demeuraient tolérables, malgré l'addition de 2 groupes de réactions vaccinales.

C'est ainsi qu'ils ont remarqué que l'injection du mélange T. A. B. + anatoxine tétanique, ne gênait en rien l'apparition d'antitoxines spécifiques dans le sérum des sujets vaccinés, allant jusqu'à pouvoir neutraliser 20 à 30 doses mortelles pour le cobaye, résultat comparable à ce qu'on peut obtenir en injectant une anatoxine tétanique seule.

De même, opérant avec un mélange T. A. B. + anatoxine diphtérique ils ont pu constater l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum, et la disparition de la réaction de Schick, chez les sujets ayant auparavant une réaction de Schick positive.

Devant ces résultats MM. Martin, Loiseau, Laffaille, qui, depuis deux ans, appliquaient la vaccination antidiphtérique aux élèves d'une importante école d'infirmières de Paris, soumises par ailleurs, obligatoirement à la vaccination antityphoïdique, résolurent d'appliquer désormais la vaccination associée T. A. B. + anatoxine diphtérique, à ce groupe d'infirmières, dans le but de restreindre le nombre des séances de vaccination auxquelles ces élèves se trouvaient assujetties.

En novembre 1926, 23 élèves présentant une réaction de Schick positive reçoivent deux injections successives d'anatoxine, de 9 cc. 5, et 1 cc. espacées chacune de 15 jours. La troisième injection fut pratiquée chez 17 élèves avec un mélange renfermant deux volumes d'anatoxine pour un volume de vaccin T. A. B. chauffé de l'Institut Pasteur, dont on injecta 1 cc. 5 (1 cc. d'anatoxine et 0 cc. 5 de T. A. B.).

On ne vaccina que les élèves n'ayant pas eu antérieurement la fièvre typhoïde.

Les réactions constatées à la suite de ces mélanges associés furent un peu plus marqués que celles qu'on avait l'habitude d'observer lorsque l'on

avait recours à la seule injection d'anatoxine diphtérique.

Par suite, la vaccination, antityphoïdique, T. A. B. fut complétée par deux injections de vaccin, aux doses de 1 cc. et 1 cc. 5 espacées chacune de 7 à 10 jours.

La réaction de Schick de contrôle, pratiquée trois semaines après l'injection du mélange, montra qu'elle était devenue négative, aussi bien chez les 17 élèves vaccinées avec ce mélange, que chez les 6 autres qui n'avaient reçu que l'anatoxine.

A part des réactions locales et générales plus marquées, nous voyons que l'association du vaccin T. A. B. et de l'anatoxine, n'avait en rien gêné l'établissement de l'immunité antidiphtérique.

Depuis ces premiers résultats, dans la même école, à partir de janvier 1927, toutes les entrantes ont été soumises à la vaccination associée.

A l'entrée : on divise en quatre groupes les élèves infirmières :

1° Celles qui présentent une réaction de Schick positive et qui n'ont pas contracté la fièvre typhoïde, reçoivent le mélange T. A. B. + anatoxine ;

2° Celles qui présentent un Schick positif et ont déjà eu la fièvre typhoïde sont vaccinées par l'anatoxine seule ;

3° Celles qui présentent un Schick négatif et n'ont pas contracté la fièvre typhoïde, reçoivent le vaccin T. A. B. seul ;

4° Celles, enfin qui présentent un Schick négatif

et ont déjà eu la fièvre typhoïde, qu'il sera inutile de vacciner.

43 élèves ont été ainsi vaccinées :

19 ont reçu 3 injections du mélange T. A. B. + anatoxine.

3 ont reçu 3 injections d'anatoxine seule.

21 ont reçu 3 injections de T. A. B. seul.

L'anatoxine diphtérique et le vaccin T. A. B. sont mélangés à volumes égaux. On injecte successivement :

Première injection = 1 cc. du mélange.

Deuxième injection = 2 cc. du mélange (15 jours après).

Troisième injection = 3 cc. du mélange (15 jours après) chacun des éléments du mélange, se trouvant respectivement dans les proportions de 0 cc. 5, 1 cc., 1 cc. 5.

Les réactions se sont montrées quant à leur intensité et pourcentage, sensiblement identiques dans les trois groupes considérés, ne dépassant jamais 25 %.

La réaction de Schick de contrôle, pratiquée chez les 22 élèves, dont 19 avaient reçu un mélange de T. A. B. + anatoxine, les trois autres, de l'anatoxine seule, a montré qu'elle était devenue négative.

100 pour 100 des sujets se trouvaient ainsi immunisés.

Encore une fois la preuve était faite que tout au moins l'association T. A. B. + anatoxine, ne pou-

vait pas gêner la vaccination, l'établissement de l'immunité antidiphtérique.

En était-il de même en ce qui concernait l'immunité antityphique et antiparatyphoïdique ?

Certes, il n'existe pas de critérium expérimental de cette immunité, mais nous avons vu que l'injection de vaccin T. A. B. est suivi de l'apparition dans le sang, d'agglutinines spécifiques pour chacun d'eux. Nous reconnaissons que ce n'est pas un critérium d'immunité, mais nous avons voulu, cependant voir, si l'anatoxine injectée ne gênait pas la formation des agglutinines.

Pour les élèves vaccinées, 8 ont bien voulu se prêter à ces recherches.

OBSERVATION I

Mlle M... présente une réaction de Schick négative. Elle reçoit les 22 novembre, 8 décembre, 21 décembre 1927.

Trois injections successives de vaccin T. A. B. de 0 cc. 5, 1 cc. et 1 cc. 5.

Le pouvoir agglutinant de son sérum est titré le 2 mars 1928 vis-à-vis du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques A. et B.

Les taux d'agglutination sont les suivants :

Bacille d'Eberth : 1/500.

Paratyphique A : 1/300.

Paratyphique B : 1/500.

OBSERVATION II

Mlle C... présente une réaction de Schick positive, elle reçoit aux mêmes dates les 22 novembre, 8 décembre, 21 décembre 1927, trois injections du mélange vaccin T. A. B. +anatoxine, à doses progressivement croissantes.

Le 13 janvier 1928, la réaction de Schick devient négative.

Le 2 mars 1928, le pouvoir agglutinant de son sérum est éprouvé.

Il agglutine le bacille d'Eberth : 1/400.

— le paratyphique A : 1/300.

— le paratyphique B : 1/300

OBSERVATION III

Mlle G... présente une réaction de Schick positive. Elle reçoit les 22 novembre, 8 décembre, 21 décembre 1927 trois injections de mélange vaccin T. A. B. +anatoxine, à doses progressivement croissantes.

Le 13janvier 1928, la réaction de Schick devient négative.

Le 2 mars 1928, Pouvoir agglutinant du sérum :

Bacille d'Eberth : 1/400

Paratyphique A : 1/300

Paratyphique B : 1/300

OBSERVATION IV

Mlle P... présente une réaction de Schick négative, elle reçoit en janvier 1928 (à 15 jours d'intervalle) trois injec-

tions de vaccin T. A. B. à doses progressivement croissantes.

Le pouvoir agglutinant de son sérum est :

Bacille d'Eberth : 1/500.

Paratyphique A : 1/300.

Paratyphique B : 1/500.

OBSERVATION V

Mlle O... présente une réaction de Schick positive Elle reçoit aux mêmes dates, en janvier 1928, un mélange de T. A. B. + anatoxine aux doses progressivement croissantes ;

Le 20 février, la réaction de Schick devient négative.

Le pouvoir agglutinant de son sérum est :

Bacille d'Eberth : 1/500

Paratyphique A : 1/300

Paratyphique B : 1/500

OBSERVATION VI

Mlle D... présente une réaction de Schick positive, elle reçoit aux mêmes dates en janvier 1928, un mélange de T. A. B. + anatoxine aux doses progressivement croissantes

Le 20 février la réaction de Schick est négative.

Le titrage du pouvoir agglutinant donne :

Bacille d'Eberth : 1/500.

Paratyphique A : 1/300.

Paratyphique B : 1/500.

De ces observations, il découle un fait que la réaction de Schick devient négative et que le pouvoir agglutinant du sérum vis-à-vis des bacilles d'Eberth, paratyphiques A et B, a augmenté dans les mêmes proportions que chez les sujets ayant été vaccinés avec le vaccin T. A. B. seul. Il n'y a donc pas eu empêchement, chaque antigène ayant conservé sa spécificité.

De plus, on constate, que chez les sujets vaccinés avec le mélange anatoxine-T. A. B., le pourcentage des réactions de Schick négatives, après vaccination, atteint 100 pour 100, contre une moyenne de 97 pour 100, dans les vaccinations par l'anatoxine seule.

Aussi, devant ces faits, peut-on se demander s'il n'y aurait pas une indication de renforcement de l'immunisation antidiphtérique par l'adjonction d'un vaccin antimicrobien.

Ceci est à rapprocher des résultats obtenus par Ramon, avec le mélange de tapioca ajouté aux toxines injectées aux chevaux producteurs de sérum thérapeutique, et également de ceux de Ribadeau-Dumas et Chabrun, qui renforcent le pouvoir antitoxique de l'anatoxine en le mélangeant avec des petites doses de vaccin antimicrobien (Propidon).

Cette immunité conférée est-elle durable ?

Il est de notion courante que l'immunité conférée par le vaccin T. A. B. s'étend sur une période d'au moins 7 à 10 ans. Par ailleurs, on admet généralement que l'immunité active obtenue par la vaccina-

tion antidiphtérique est une immunité solide. L'expérience des auteurs américains portant sur un grand nombre de vaccinations par les mélanges toxine antitoxine, dont les premières remontent à 1915, montre qu'une immunité suffisante persiste 8 à 10 ans encore après la vaccination. Les résultats acquis jusqu'à ce jour quant à la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique, ne sont pas moins convaincants et MM. Martin, Loiseau et Laffaille ont pu quatre ans après la vaccination par l'anatoxine trouver un pourcentage de 99 % de sujets immunisés, chez leurs premiers sujets vaccinés.

Pour la vaccination associée les résultats sont encore trop récents.

Cependant, après plus de 16 mois, deux de nos premières vaccinées avec nos mélanges présentent toujours une réaction de Schick négative, et leur sérum agglutine :

Le bacille d'Eberth : 1/250.
Le paratyphique B : 1/250.
Le paratyphique A : 1/200.

Nous pouvons espérer que cette immunité est solide.

En un mot, pour nous résumer, nous voyons que l'association vaccin T. A. B. + anatoxine ne gêne en rien l'établissement de l'immunité antitoxique diphtérique, et que le pouvoir agglutinant du sérum des sujets vaccinés, se révèle aussi fort chez les

sujets ayant reçu le mélange que chez les sujets ayant reçu le vaccin T. A. B. seul.

Par ailleurs, les réactions observées si elles se montrent parfois plus fréquentes, demeurent tolérables, ne constituent pas une contre-indication formelle à la pratique de la vaccination associée.

Toutefois, nous ferons remarquer que, tous les sujets ne se prêtent pas, indistinctement à cette vaccination ; il est utile, avant de commencer les séances, de pratiquer une sélection médicale rigoureuse, qui permette d'écarter les sujets, suspects de tuberculose en évolution, atteints d'affections aiguës, les cardiaques, les rénaux, chez lesquels l'injection de vaccin, quel qu'il soit d'ailleurs, pourrait amener une aggravation des lésions organiques jusque là bien tolérées.

Dès maintenant, il apparaît que la vaccination associée, mérite, par son innocuité et sa valeur, d'entrer dans la pratique, et qu'elle devient un procédé de choix pour l'immunisation des individus particulièrement exposés, de par leurs fonctions, à contracter ces affections : les médecins, étudiants, infirmiers et infirmières des hôpitaux. Elle nous paraît constituer un réel progrès dans la prophylaxie de la fièvre typhoïde et de la diphtérie.

CONCLUSIONS

1° La vaccination associée antityphoïdique et antidiphtérique mérite, à l'heure actuelle, par son innocuité et les résultats obtenus, d'entrer dans la pratique.

2° Elle sera appliquée à tous les individus ou collectivités, exposés à contracter la fièvre typhoïde et la diphtérie : médeins, étudiants, infirmiers et infirmières des Hôpitaux, jeunes soldats incorporés.

On les divisera en quatre groupes :

a) Ceux qui présentent un Schick positif, et qui n'ont pas contracté la fièvre typhoïde, recevront le mélange vaccin T. A. B. (antityphique et antiparatyphique A et B) + anatoxine diphtérique ;

b) Ceux qui présentent un Schick positif, et qui ont déjà eu la fièvre typhoide, seront vaccinés par l'anatoxine seule ;

c) Ceux qui présentent un Schick négatif et qui n'ont pas contracté la fièvre typhoïde, recevront le vaccin T. A. B. seul ;

d) Ceux, enfin, qui présentent un Schick négatif et ont déjà eu la fièvre typhoïde, qu'il n'y aura pas lieu de vacciner.

3° La vaccination associée sera pratiquée de la

façon suivante : une première injection de 1 cc. de mélange à parties égales de T.A.B. + anatoxine représentant 0 cc. 5 de chaque. Une deuxième injection de 2 cc. du mélange, à parties égales de T.A.B. + anatoxine représentant 1 cc. de chaque (15 jours après la première injection). Une troisième injection de 3 cc. du mélange à parties égales de T.A.B. + anatoxine représentant 1 cc. 5 de chaque (15 jours après la deuxième injection).

4° Toutes les fois qu'il sera possible, une réaction de Schick de contrôle, sera pratiquée dans le mois qui suivra.

Vu : le Président de la thèse,
NOBÉCOURT.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Roux (*E*) *et Chamberland.* — L'Immunité contre la septicémie, conférée par des substances solubles (Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1887).

Chantemesse (*A.*) *et Widal.* — De l'Immunité contre le virus de la fièvre typhoïde, conférée par des substances solubles (Annales de l'Institut Pasteur, 1888).

— Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique (Annales de l'Institut Pasteur, 1892).

Widal (*F.*).— Les associations microbiennes dans l'organisme (Congrès de Montpellier, 1892, chap. 7).

Bordet (*J.*). — Leucocytes et sérum chez les vaccinés (Annales de l'Institut Pasteur, 1895).

Widal (*F.*). — Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 26 juin 1896).

Widal (*F.*) *et Sicard.* — Etude sur le séro-diagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques (Annales de l'Institut Pasteur, mai 1897).

Salimbeni (*A. T.*). — Sur l'agglutination (Annales de l'Institut Pasteur 1897).

Vincent (*H.*). — Vaccination antityphique (Bulletin de l'Académie de Médecine, 27 octobre 1909, 11 janvier 1910, 24 janvier 1911).

Widal (*F.*). — Vaccinations antityphoïdique et antiparaty-

phoïdique mixtes, doubles ou triples (Bulletin de l'Académie de Médecine, 24 août 1915).

Widal et Salimbeni (*A. T.*). — Réduction du nombre des injections employées pour la vaccination mixte antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B (Presse médicale, 4 janvier 1917).

— A propos de la vaccination mixte antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B. par une seule injection (Presse médicale, 10 août 1917).

Darré (*H.*), *Loiseau* (*G.*), *Leffaille* (*A.*). — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine diphtérique (Bulletin de la société médicale des Hopitaux de Paris, 22 mai 1924).

— Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. XLIX, nº 13,1925).

Hour (*D.*).— Contribution à l'étude de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. Thèse de Paris, 1925.

Lereboullet et Marie (*P. L.*). — Réaction de Schick et prophylaxie de la diphtérie (Bull. Soc. Méd.des Hôp. de Paris, t. XLV, p. 460, 1921).

Lereboullet et Jouannon. — Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine diphtérique: allergie et réaction locale (Bull. Soc. Med. des Hôp.de Paris,24 juillet 1924).

Lereboullet, Boulanger, Pillet et Gournay. — Les résultats de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon (Bull. Soc, Méd. des Hôp. de Paris, 30 avril 1926).

Martin (*Louis*). — Sur l'immunisation antidiphtérique avec l'anatoxine (Bull. Académie de Médecine, 29 avril 1924, t. XGI, nº 18).

Martin (*Louis*),*Loiseau* (*G.*),*Laffaille* (*A.*). — Essai d'immunisa-

tion des collectivités avec l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. XLIX, n° 21).

— Sur l'immunisation par l'anatoxine diphtérique dans les milieux scolaires et dans les préventoriums ou sanatoriums contaminés (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. L, n° 17, 14 mai 1925).

Ramon. — Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtérique, pouvoir floculant et propriétés immunisantes (Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1924, p. 4).

— Les anatoxines (Paris Médical, 6 décembre 1924).

Zoeller et Ramon. — Les vaccinations par « vaccins associés » (Paris médical, 5 juin 1926).

Renault (J.) et Lévy (P.P). — La vaccination antidiphtérique (Annales de Médecine, octobre 1924).

Ronbinovitch, Loiseau, Laffaille. — Immunisation antidiphtérique chez l'enfant avec l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 29 mai 1924).

— Sur la durée de l'immunité active après vaccination antidiphtérique de l'anatoxine (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. L, n° 17, 14 mai 1926).

Zoeller. — La vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte (Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 15 mai 1924).

8343. — Imp. de la Faculté de Médecine, Jouve et Cie, 15, rue Racine. Paris. 6-1928